

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3841 397 A1

21 Aktenzeichen: P 38 41 397.3
22 Anmeldetag: 8. 12. 88
43 Offenlegungstag: 21. 6. 90

51 Int. Cl. 5:
A61 K 47/34
A 61 K 47/42
A 61 K 37/12
A 61 K 9/32

DE 3841 397 A1

71 Anmelder:
Melzer, Wolfgang, Dr., 8000 München, DE

74 Vertreter:
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fücksle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing.; Kolb, H.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Ritter und Edler von
Fischern, B., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte; Nette, A.,
Rechtsanw., 8000 München

72 Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Poröser resorbierbarer Arzneistoffträger

Die Erfindung betrifft einen porösen, resorbierbaren Arzneistoffträger, bei dem der Arzneistoffträger, der beispielsweise aus Kollagen besteht, mit einem resorbierbaren, degradierbaren, aliphatischen Polyester als Verlackungsmittel beschichtet ist. In dem porösen Arzneistoffträger und/oder dem aliphatischen Polyester ist ein Arzneimittelwirkstoff enthalten. Dieser Wirkstoff wird in dem Maße, wie das Verlackungsmittel nach der Einführung in den Körper abgebaut bzw. verseift wird, freigegeben.

DE 3841 397 A1

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft einen Arzneistoffträger aus einem porösen, resorbierbaren Material wie Kollagen, wobei dieser Arzneistoffträger mit einem resorbierbaren degradierbaren aliphatischen Polyester, der als Verlackungsmittel dient, beschichtet ist. In dem Arzneistoffträger und/oder dem Verlackungsmittel ist außerdem mindestens ein Arzneimittelwirkstoff enthalten.

Die moderne Entwicklung in der Medizin sieht eine gesteuerte lokale Anwendung von Arzneistoffen im Körperinneren vor. Hierzu werden implantierbare Arzneistoff-Formen unter Verwendung von resorbierbaren und auch nicht resorbierbaren Systemen eingesetzt. Mit Hilfe der modernen Techniken können, insbesondere in Kombination mit Arzneistoffträgern, Arzneistoffe gezielt in den Körper eingebracht werden. Neben üblichen, chirurgischen Eingriffen in den Körper stehen hierzu auch endoskopische Techniken zur Verfügung. Durch die gezielte Implantation können hohe lokale Konzentrationen erreicht werden. Gleichzeitig werden die bei systemischer Verabreichung häufig auftretenden Nebenwirkungen ganz oder zumindest teilweise vermieden. Dies ist insbesondere bei septischen Eingriffen, aber auch zur Behandlung von malignen Geschwulsten erwünscht. Insbesondere in der Tumorchirurgie ist eine längere, vor Ort gezielt wirkende Konzentration eines Cytostatikums wünschenswert.

Nicht resorbierbare Arzneistoffträgersysteme, z. B. auf Basis von den Knochenzementen wie Polymethylmethacrylat-(PMMA)-Kunststoffen, können mit Arzneistoffen kombiniert werden. Dabei ist aber die Freisetzung des Arzneistoffs, unabhängig vom Ort der Implantation im Körper, häufig kurzfristig und es erfolgt darüber hinaus oftmals nur eine unvollständige Abgabe der eingearbeiteten Arzneistoffe, wie für verschiedene Antibiotika und Cytostatika gezeigt wurde.

Resorbierbare Arzneistoffträgersysteme, z. B. solche auf Basis von Kollagen, Fibrin, Albumin, Chitin, Oxyzellulose, oder auch andere resorbierbare, bzw. degradierbare synthetisch hergestellte Arzneistoffträger, weisen nach Kombination mit einem oder mehreren Arzneimittelwirkstoffen, vom Ort der Implantation abhängig, unterschiedliche Verfügbarkeiten auf. In gut perfundierten Geweben erfolgt eine rasche Abgabe des Arzneimittelwirkstoffs, bevor der Träger komplett resorbiert ist.

Bekannt sind resorbierbare poröse Arzneistoffträger mit darin enthaltenen Wirkstoffen. Bekannt sind auch resorbierbare und degradierbare Polyester, z. B. solche auf Basis von Polyglykolsäure (PGS), Polymilchsäure (PLS), Polyhydroxibuttersäure (PHB) oder Polyhydroxypropionsäure (PHP), oder Copolymeren aus den vorgenannten Verbindungen. Diese resorbierbaren und degradierbaren Polyester sind als resorbierbare Nahtmaterialien erprobt worden und zum Teil im Handel. Sie werden durch Hydrolyse im Körpergewebe im Verlauf von mehreren Stunden bis zu mehreren Tagen — in Abhängigkeit von der Dicke der Fäden, bzw. deren Oberfläche, und dem Molekulargewicht des Polyesters — abgebaut.

Aufgabe der Erfindung ist es, einen Arzneimittelträger in Kombination mit einem Arzneimittelwirkstoff für die inkorporale Anwendung zur Verfügung zu stellen, bei dem eine gezielte retardierte Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt. Diese Aufgabe wird durch einen porösen resorbierbaren Arzneistoffträger gemäß dem Patentanspruch 1 gelöst.

Die Freisetzung kann gezielt in Abhängigkeit vom

Implantationsort, d. h., im Bereich mit guter oder schlechter Perfusion durch die Wahl und Dicke des aufgetragenen Verlackungsmittels gesteuert werden. Der Arzneistoffträger weist eine poröse Struktur auf und ist resorbierbar. Besonders geeignet sind als Trägermaterial Folien oder Schwämme auf Basis von Kollagen. Das Kollagen kann gegebenenfalls chemisch modifiziert sein, z. B. durch Einführung von funktionellen Gruppen oder durch Quervernetzung. Die Herstellung von Folien und Schwämmen aus Kollagen ist bekannt. Sie kann beispielsweise durch Gefriertrocknen einer kollagenhaltigen Lösung erfolgen. Als Arzneistoffträger sind weiterhin auch resorbierbare Produkte pflanzlicher oder tierischer Herkunft geeignet, wie Fibrin, Chitin oder Oxyzellulose.

Je nach dem Verwendungszweck liegt der Arzneistoffträger als Schwamm oder Folie, oder auch als Pulver oder Granulat vor.

Die Erfindung sieht die Kombination eines porösen, resorbierbaren Arzneimittelträgers, z. B. eines Schwammes aus Kollagen, mit einem sogenannten Verlackungsmittel vor. Als Verlackungsmittel dienen die bereits vorher genannten resorbierbaren Polyester auf der Basis von Polyglykolsäure (PGS), Polymilchsäure (PLS), Polyhydroxibuttersäure (PHB), Polyhydroxypropionsäure (PHB) oder Mischpolymere davon, bzw. Mischungen dieser Polyester oder Copolyester miteinander.

In wenigstens einer dieser beiden Komponenten, also des Trägers und des Verlackungsmittels, ist ein Arzneimittelwirkstoff enthalten. Die Natur dieses Arzneimittelwirkstoffs hängt von der beabsichtigten Therapie ab. Neben den eingangs erwähnten Cytostatika, die bei der Tumorbekämpfung eine Rolle spielen, kommt beispielsweise die breite Palette der Antibiotika in Frage. Der Arzneimittelwirkstoff kann somit entweder in oder auf dem porösen Substrat oder in dem Verlackungsmittel enthalten sein und es können auch sowohl in dem Träger als auch in dem Verlackungsmittel Wirkstoffe inkorporiert sein, wobei diese Wirkstoffe im Träger und im Verlackungsmittel auch voneinander verschieden sein können.

Das Verlackungsmittel, also einer der vorgenannten Polyester, gibt den Wirkstoff in Abhängigkeit von dem hydrolytischen Abbau des Verlackungsmittels allmählich, also retardiert frei, wobei dieser Wirkstoff entweder aus dem Verlackungsmittel freigegeben wird und/oder aus dem porösen Träger oder der Oberfläche des porösen Trägers in dem Maße, wie diese Oberfläche bei der Hydrolyse des Verlackungsmittels frei wird, verfügbar ist. Durch die Steuerung der Dicke des Verlackungsmittels, die Auswahl des Verlackungsmittels selbst und die Wahl des Molekulargewichts des polymeren Verlackungsmittels kann die Freigabe des oder der Wirkstoffe gezielt gesteuert werden.

Der Grad der Freigabe des Arzneistoffs kann weiterhin dadurch kontrolliert werden, daß man als Verlackungsmittel eine Kombination von Polyestern unterschiedlicher Molekulargewichte verwendet. Durch den Abbau der Polyester mit einem kleineren Molekulargewicht erfolgt dann eine frühe Freigabe des Arzneistoffs, während durch den verzögerten Abbau der Polyester mit höherem Molekulargewicht die Freigabe des Arzneimittelwirkstoffs erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt. Auf diese Weise kann man den Arzneimittelspiegel so kontrollieren, daß unmittelbar nach der Implantation zunächst ein hoher lokaler Arzneimittelspiegel vorliegt und sich die Konzentration an freigegebenem Wirkstoff im Laufe der Zeit, also von mehreren

Stunden bis zu mehreren Tagen, allmählich verringert. Ebenso ist es möglich eine mehrfache Verlackung vorzunehmen und in den einzelnen Verlackungsschichten einen Arzneimittelwirkstoffgradienten aufzubauen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind hier viele Variationsmöglichkeiten gegeben. Eine dieser Möglichkeiten ist z. B., daß man den im porösen Träger oder in dem Verlackungsmittel enthaltenen Arzneimittelwirkstoff von vornherein schon in einer Retardform einsetzt oder in einer Mischung aus nicht-retardiertem und retardiertem Stoff. Im Laufe der Zeit erfolgt dann die Freisetzung des nicht-retardierten und des retardierten Arzneimittelwirkstoffs, wobei die retardierte Form dann dafür sorgt, daß zu einem späteren Zeitpunkt nach der Implantation der Arzneimittelwirkstoff zur Verfügung steht.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung.

Beispiel 1

Herstellung einer Gentamicin-Kollagen-PGS-Kombination

1. Pro 10 ml 6-Fluoroisopropanol werden
 - 0,2 g
 - 0,02 g
 - 0,002 g bzw.
 - 0,0002 g PGS (Molekulargewicht 4000—8000)

gelöst.

2. In eine Glaswanne 5 × 5 × 2 cm wird ein Kollagen-Gentamicin-Schwamm der Größe 5 × 5 × 0,5 cm, der mit 2 mg Gentamicin pro cm² beladen ist, eingelegt. In diese Glasform werden dann 25 ml der Verlackungslösungen mit den unter 1. angegebenen Konzentrationen an PGA gegeben und die Lösung wird vorsichtig bei einer Temperatur von 30°C eingedampft und im Vakuum nachgetrocknet. Man erhält auf diese Weise 4 Kollagen-Gentamicinsulfat-Schwämme mit unterschiedlichen PGA-Konzentrationen.

Beispiel 2

Man arbeitet wie in Beispiel 1, wobei jedoch an Stelle von PGA, PHB (Molekulargewicht 400 000—800 000) verwendet wird. Man stellt zunächst PHB-Konzentrationen pro 10 ml 6-Fluoroisopropanol von

- 0,2 g
- 0,1 g
- 0,01 g
- 0,001 g bzw.
- 0,0001 g

her. Die weitere Verfahrensweise ist wie im Beispiel 1.

Beispiel 3

Die Beispiele 1 und 2 werden wiederholt. Um den allmählichen Abbau des Verlackungsmittels (PGH bzw. PHB) zu zeigen, gibt man zu den Verlackungslösungen von PGS bzw. PHB Methylenblau. Hierzu werden 0,2 mg Methylenblau, gelöst in Wasser, pro Ansatz in einer Petrischale (Durchmesser: 3 cm) gefriergetrocknet und dann jeweils zu 0,5 ml der vorgenannten Verlack-

kungslösungen gegeben und diese Lösungen werden dann vorsichtig bei einer Temperatur von 30°C wie oben angegeben getrocknet.

- Die Freisetzung von Methylenblau aus den jeweiligen Lacken aus PGS bzw. PHB erfolgt in Ringerlactat und die Bestimmung der Konzentration von Methylenblau zeitabhängig am Photometer; das aus der unverlackten Kontrolle beigesetzte Methylenblau dient als interner Standard. Die Freisetzung von Gentamicin erfolgt analog. Zur Ermittlung des freigesetzten Aminoglycosids wird mit gängigen mikrobiologischen Verfahren die freigesetzte Base bestimmt.

Patentansprüche

1. Poröser resorbierbarer Arzneistoffträger, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoffträger mit einem resorbierbaren, degradierbaren aliphatischen Polyester als Verlackungsmittel beschichtet ist und auf oder in dem Arzneistoffträger und/oder in dem Verlackungsmittel wenigstens ein Arzneimittelwirkstoff enthalten ist.
2. Arzneistoffträger gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoffträger in Form eines Schwamms, einer Folie, eines Pulvers oder eines Granulats vorliegt.
3. Arzneistoffträger gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er auf Basis von Kollagen, Fibrin, Chitin oder Oxyzellulose aufgebaut ist.
4. Arzneistoffträger gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der resorbierbare, degradierbare aliphatische Polyester Polyglykolsäure (PGS), Polymilchsäure (PLS), Polyhydroxibuttersäure (PHB), Polyhydroxipropionsäure (PHP), ein Mischpolymerisat auf der Basis von Glycolsäure und Milchsäure oder eine Mischung der vorgenannten Polyester ist.
5. Arzneistoffträger gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich in dem Arzneistoffträger und in dem Verlackungsmittel gleiche Arzneimittelwirkstoffe befinden.
6. Arzneistoffträger gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die im Arzneistoffträger und im Verlackungsmittel enthaltenen Arzneimittelwirkstoffe verschieden sind.

— Leerseite —

BEST AVAILABLE COPY